

Y. Takada, et al.  
U.S.S.N. 10/030,825  
Page -10-

APPENDIX A

WO 01/05381

PCT/JP00/04609

ている。例えば、低級アルキルアミドと組み合させた吸収促進剤として、ジメチルアセトアミドとエチルアルコール、イソブロピルアルコール、イソブロピルバルミテート等（米国特許第3, 472, 981号公報）、脂肪酸エステルと吸収促進剤を併用した技術（特開平2-102656号公報）等が提案されている。しかしながら、これら従来の吸収促進剤及び吸収促進組成物は、皮膚に対する刺激が高く、安全性において未だ十分であるとは言い難いのが現状である。

#### 発明の開示

本発明は、上記従来技術の課題を解決するためになされたものであって、塩形態を有する酸性薬物の経皮吸収性を高め、皮膚に対する刺激が低い経皮吸収剤を提供することを目的とする。とりわけ、塩形態を有する抗炎症剤の経皮吸収性を高め、皮膚に対する刺激が低いマトリックス型経皮吸収剤を提供することを目的とする。

本発明は、前述した課題を解決すべく、発明研究した結果、塩形態を有する酸性薬物を含む非水系基剤中に塩基性物質の付加塩化合物を配合する、特に、粘着基剤層中に塩形態を有する抗炎症剤、及びアンモニウム化合物の塩類を配合することで、塩形態を有する抗炎症剤の経皮吸収性が著しく向上する事を見いだし、酸性薬物が有する塩と塩基性物質の付加塩化合物が有する塩基が基剤中でイオン交換するなどにより、皮膚への分配係数の増加により、酸性薬物の経皮吸収性が著しく向上する事を見いだし、本発明を完成するに至った。

したがって、本発明は、塩形態を有する酸性薬物を含有する経皮吸収剤において、これに塩基性物質の付加塩化合物を配合することを特徴とする経皮吸収性が改善された経皮吸収剤を提供するものである。

本発明は、基剤中に塩形態を有する酸性薬物、及び塩基性物質の付加塩化合物を含有した経皮吸収剤を提供するものである。 

また、本発明は、抗炎症剤又は筋弛緩剤などの塩形態を有する酸性薬物を含有する経皮吸収性が改善された経皮吸収剤を提供するものである。

さらに、本発明は、塩基性物質の付加塩化合物を含有してなる塩形態を有する

WO 01/05381

PCT/JP00/04609

酸性薬物の経皮吸収促進剤又は経皮吸収促進用組成物に関する。

発明を実施するための最良の形態

以下に本発明について詳しく説明する。

本発明の塗形態を有する酸性薬物としては、医薬品として許容されるものであれば特に限定されるものではない。尚、酸性薬物における塗形態の塗としてはアルカリ金属、アルカリ土類金属、アルミニウムなどの金属類、トロメタミンなどのアミン類などであり、具体的な薬物としては、例えば、催眠鎮静・抗不安剤（アモバルビタールナトリウム、セコバルビタールナトリウム、フェノバルビタールナトリウム、トリクロホスナトリウムクロラゼブ酸ニカリウム等）、抗炎症剤（サリチル酸ナトリウム、スルビリン、アンフェナクナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、トルメチジンナトリウム、ロベンザリットニナトリウム、ケトロラクトロメタミン、ケトプロフェンナトリウム、イブプロフェンナトリウム、フェルビナクナトリウム、フルルビプロフェンナトリウム、インドメタシンナトリウム、ゾメラクナトリウム、フルフェナム酸アルミニウム、フェノプロフェンカルシウム、プロムフェナクナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、リン酸デキサメタゾンナトリウム、メタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウム、リン酸ベタメタゾンナトリウム、コハク酸ブレドニゾロンナトリウム、リン酸ブレドニゾロンナトリウム、コハク酸メチルブレドニゾロンナトリウム、ブ拉斯テロン硫酸ナトリウム等）、筋弛緩剤（ダントロレンナトリウム、ミバクリウムナトリウム等）、強心剤（ブクラデシンナトリウム等）、利尿剤（テオプロミンナトリウム、カレノン酸カリウム等）、循環器官用剤（オザグレルナトリウム、プラバスタチンナトリウム、ニスバスタテンカルシウム等）、アレルギー用剤（クロモグリク酸ナトリウム、ベシロラストカリウム等）、卵胞・黄体ホルモン剤（エストロン硫酸ナトリウム、エクイリン硫酸ナトリウム等）、皮膚疾患用剤（シクロピロクスオラミン等）、血液凝固阻止剤（ワルファリンカリウム等）、糖尿病用剤（グリミジンナトリウム等）が挙げられる。これらの中では、抗炎症剤、筋弛緩剤、強心剤、循環器官用剤、アレルギー用剤が好ましい。

WO 01/05381

PCT/JP00/04609

ステル（例えばポリオキシエチレングリコール（2）モノステアレート、ポリオキシエチレングリコール（2）モノオレエート等）、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル（例えばポリオキシエチレン（2）ノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン（5）ノニルフェニルエーテル等）等が挙げられる。これらの中でもHLBが10以下のポリオキシエチレン（2）ノニルフェニルエーテル、デカグリセリルベンタステアレート、ジグリセリルモノオレエート、ジグリセリルモノイソステアレート、ソルビタンモノイソステアレートが特に好ましい。それらの配合量は軟膏剤全体の1～10質量%、好ましくは1～5質量%である。尚、これらの配合量が1質量%未満になると長時間における安定性が損なわれる。又、10質量%以上になるとべとつきが著しくますので好ましくない。

本発明の経皮吸収製剤におけるマトリックス型貼付剤の基剤としては、例えば、ステレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体、スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体、スチレン-イソブレンゴム、スチレン-ブタジエンゴム、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエンゴム、シリコーンゴム、アクリル系ポリマー（2-エチルヘキシルアクリレート、酢酸ビニル、メタクリル酸メチルアクリレート及びアクリル酸の少なくとも2種類の共重合体）、天然ゴム、ポリウレタン系ゴム等が挙げられる。尚、これらの基剤は2種類以上を併用してもよい。その中でもスチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、アクリル系粘着剤の中より1種または2種以上配合することが好ましい。

より具体的には、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体としては、カリフレックスTR-1107、TR-1111、TR-1112又はTR-1117（商品名、シェル化学（株））、クインタック3530、3570C又は3421（商品名、日本ゼオン（株））、JSR SIS-5000又は5002（日本合成ゴム（株））、ソルブレン428（商品名、フィリップペトロリアム（株））等より1種又は2種以上配合することができる。その配合量は貼付剤全体の1.0～4.0質量%、好ましくは1.5～3.5質量%であり、これらの配合量にすることにより粘着性、長時間の皮膚への付着性、薬物の経皮吸収性、薬物の分散性、剥離時の痛み、皮膚のかぶれ等が大きく改善される。尚、これらの配合

WO 01/05381

PCT/JP00/04609

塩基性物質の付加塩化合物であるジエチルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 1.6 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

## 比較例 1.7

塩基性物質の付加塩化合物である塩化アンモニウムを配合しない以外は、実施例 1.7 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

## 比較例 1.8

塩基性物質の付加塩化合物であるジエチルアミン塩酸塩を配合しない以外は、実施例 1.8 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

## 比較例 1.9

塩基性物質の付加塩化合物である塩化アンモニウムを配合しない以外は、実施例 1.9 と全く同様の配合及び製造法で軟膏剤を試作した。



## 比較例 2.0

塩基性物質の付加塩化合物である塩化アンモニウムを配合しない以外は、実施例 2.0 と全く同様の配合及び製造法で軟膏剤を試作した。



## 比較例 2.1

塩基性物質の付加塩化合物であるn-アードデシルトリメチルアンモニウムクロリドを配合しない以外は、実施例 2.1 と全く同様の配合及び製造法で軟膏剤を試作した。



## 比較例 2.2

塩基性物質の付加塩化合物である臭化ドミフェンを配合しない以外は、実施例 2.2 と全く同様の配合及び製造法で貼付剤を試作した。

## 比較例 2.3